

BEST AVAILABLE COPY

7/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003951899

WPI Acc No: 1984-097443/ 198416

Antiinflammatory 4-hydroxy-2-thiophene carboxylic acid derivs. - useful intermediates for medicines and pesticides, and as medical drugs

Patent Assignee: MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO LTD (MITP); MITSUBISHI YUKA YAKUHIN KK (MITP)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 59042375 | A | 19840308 | JP 82153595 | A | 19820903 | 198416 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 82153595 A 19820903

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-------------|------|-----|----|----------|--------------|
| JP 59042375 | A | | 9 | | |

Abstract (Basic): JP 59042375 A

Cpds. of formula (I), their salts and esters are new, and have antiinflammatory effect: (R1 is H or 1-4C alkyl; R2 is H, 1-6C alkyl, opt. substd. phenyl, benzoyl, or substd. ben oyl).

42.8% inhibition of carrageenin edema is exhibited in rats when (I) is administered in an oral dose of 25 mg/kg.S In an example, 200 mg of 4-hydroxy-5 -phenyl-2-thiophene carboxylic acid ethyl ester (0.76 mmol) was dissolved in 2 ml of 1N NaOH. To this mixt. 0.1 ml of dimethyl sulphate (1.0 mmol) was added dropwise under stirring. The reaction mixt. was heated under reflux for 2 hrs. After cooling, 5 ml of 10% NaOH aq. soln. was added and stirred at room temp. for 1 hr. The mixt. was adjusted at acidic pH with 10% HCl, extracted with ethyl acetate, and conc. When the residue was recrystallised from cyclohexane-toluene (1:1). 106 mg of 4-methoxy-5 -phenyl-2-thiophene -carboxylic acid was obt'd.

Derwent Class: B03; C02

International Patent Class (Additional): C07D-333/32

7/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003951899

WPI Acc No: 1984-097443/ 198416

Antiinflammatory 4-hydroxy-2-thiophene carboxylic acid derivs. - useful intermediates for medicines and pesticides, and as medical drugs
Patent Assignee: MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO LTD (MITP); MITSUBISHI YUKA YAKUHI KK (MITP)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 59042375 | A | 19840308 | JP 82153595 | A | 19820903 | 198416 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 82153595 A 19820903

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-------------|------|--------|----------|--------------|
| JP 59042375 | A | 9 | | |

Abstract (Basic): JP 59042375 A.

Cpds. of formula (I), their salts and esters are new, and have antiinflammatory effect: (R1 is H or 1-4C alkyl; R2 is H, 1-6C alkyl, opt. substd. phenyl, benzoyl, or substd. ben oyl).

42.8% inhibition of carrageenin edema is exhibited in rats when (I) is administered in an oral dose of 25 mg/kg. In an example, 200 mg of 4-hydroxy-5 -phenyl-2-thiophene carboxylic acid ethyl ester (0.76 mmol) was dissolved in 2 ml of 1N NaOH. To this mixt. 0.1 ml of dimethyl sulphate (1.0 mmol) was added dropwise under stirring. The reaction mixt. was heated under reflux for 2 hrs. After cooling, 5 ml of 10% NaOH aq. soln. was added and stirred at room temp. for 1 hr. The mixt. was adjusted at acidic pH with 10% HCl, extracted with ethyl acetate, and conc. When the residue was recrystallised from cyclohexane-toluene (1:1), 106 mg of 4-methoxy-5 -phenyl-2-thiophene -carboxylic acid was obtd.

Derwent Class: B03; C02

International Patent Class (Additional): C07D-333/32

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—42375

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 333/32

識別記号

庁内整理番号
8214—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)3月8日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ 4—ヒドロキシ—2—チオフェン酢酸誘導体

降木500番地三菱油化薬品株式
会社研究所内

⑯ 特 願 昭57—153595

⑰ 発 明 者 門脇修一郎

⑱ 出 願 昭57(1982)9月3日

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字
降木500番地三菱油化薬品株式
会社研究所内

⑲ 発 明 者 林良夫

⑳ 出 願 人 三菱油化株式会社

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗13
15番地三菱油化株式会社中央研
究所内

東京都千代田区丸の内2丁目5
番2号

㉑ 発 明 者 篠田真樹

㉒ 出 願 人 三菱油化薬品株式会社

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗13
15番地三菱油化株式会社中央研
究所内

東京都中央区銀座八丁目3番7
号

㉓ 発 明 者 溝上進

㉔ 代 理 人 弁理士 古川秀利 外1名

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字

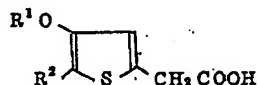
明 細 書

1. 発明の名称

4—ヒドロキシ—2—チオフェン酢酸誘導体

2. 特許請求の範囲

次式



(式中、R¹は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表わし、R²は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンゾイル基または置換ベンゾイル基を表わす。)で表わされる4—ヒドロキシ—2—チオフェン酢酸誘導体、並びに薬理的に許容されるその塩、またはそのエステル。

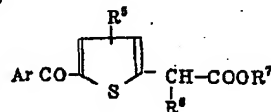
3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な4—ヒドロキシ—2—チオフェン酢酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、医薬品、あるいは、医薬品もしくは農薬

の中間体として有用な新規な4—ヒドロキシ—2—チオフェン酢酸誘導体、並びに、薬理的に許容されるその塩、または、そのエステルに関するものであり、その特徴とするところはチオフェン環の4位に水酸基もしくはアルコキシ基を有し、かつ2位に酢酸基を有する構造を持つことである。

本発明化合物の特徴とする水酸基もしくはアルコキシ基と酢酸基とを有するチオフェン化合物及びその類似化合物としては、発明者が調べた限りでは、次の二つの文献に記載された化合物が知られている。

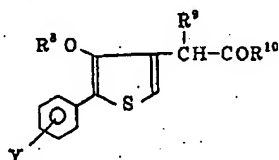
(i) 特公昭49—24915号明細書記載の化合物



(式中、R⁵は水素原子または炭素数1～4のアルキル基、R⁶は水素原子または炭素数1～4のアルキル基、R⁷は水素原子、アルカリ金

炭素もしくはアルカリ土類金属、アルミニウム、または、 $N-NH$ (アルキル)残基を脱し、 Ar は置換フェニル基、シクロヘキシル基、ピリジル基、チエニル基、またはフリル基を表わす。]

(2) 独公開第 2,238,204 号明細書



(式中、 R^8 は水素原子、またはアルキル基を、 R^9 は水素原子またはアルキル基を、 R^{10} は水酸基またはアミノ基を、 Y はハロゲンメチル基、またはメトキシ基を表わす。)

(1)の化合物はチオフェン環上に、水酸基もしくはアルコキシ基を有していない、また(2)の化合物は酢酸基が、チオフェン環の3位に存在する。本発明者等は、化学的及び薬理学的な活性を期待して、鋭意研究を進めてきたが、チオフェン

- 3 -

としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基、シクロブチル基等が挙げられるが、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基が好ましい。

R^2 で示される炭素数1~6のアルキル基ではメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 n -ペンチル基、シクロペンチル基、 n -ヘキシル基、シクロヘキシル基が好ましい。

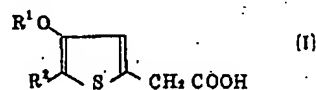
置換フェニル基および置換ベンゾイル基の置換基とはハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基もしくはアルコキシ基であり、これら置換基が1または2個置換していても良い。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、フッ素原子、塩素原子が好ましい。炭素数1~4のアルキル基とは、前述した R^1 のアルキル基と同様であり、炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキ

- 5 -

特開昭53-42373(2)

環上に導入が困難であつた水酸基及びアルコキシ基を容易に導入する手法を見出し、更にチオフェン環の化学的に活性な2位に酢酸基を導入することに成功し、本発明を完成したものである。

即ち本発明は次式で示されるチオフェン環の4位に水酸基もしくはアルコキシ基を有し、かつ2位に酢酸基を有する化学的及び薬理学的に極めて活性な新規な4-ヒドロキシ-2-酢酸誘導体、並びに薬理学的に許容されるその塩、またはそのエステルを提供するものである。



(式中、 R^1 は水素原子または炭素数1~4のアルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、炭素数1~6のアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンゾイル基または置換ベンゾイル基を表わす。)
式(II)の R^1 で示される炭素数1~4のアルキル基

- 4 -

シ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、 n -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、シクロブトキシ基等が挙げられるが、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基が好ましい。

薬理学的に許容される塩及びエステルとしては、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、〔例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩もしくはカルシウム塩〕又はアルミニウム塩、アンモニウム塩、低級アルキルアミン塩〔例えば、トリエチルアミン〕、ヒドロキシ低級アルキルアミン塩〔例えば、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン〕、シクロアルキルアミン塩〔例えば、ジシクロヘキシルアミン〕、ベンジルアミン塩〔例えば、 N,N' -ジベンジル-エチレンジアミン〕およびジベンジルアミン塩のような

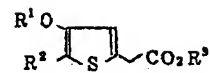
- 6 -






無毒性の塩が挙げられる。またエステルとしては炭素数1~4の無毒性のアルキルエステル(例えば、メチル、エチル、イソプロピルまたはn-ブチルエステル)が挙げられる。

本発明化合物の具体例を表-1に示す。

(以下余白)









表 1







| No. | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----|-----------------|---|---------------------------------|
| 1 | H | H | H |
| 2 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 3 | / | CH ₃ CH ₃ | H |
| 4 | / |  | / |
| 5 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 6 | / |  | H |
| 7 | / | / | CH ₃ |
| 8 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 9 | / |  | H |
| 10 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 11 | / |  | H |
| 12 | / | / | CH ₃ |
| 13 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 14 | / |  | H |
| 15 | CH ₃ | H | / |
| 16 | / | / | CH ₃ |
| 17 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 18 | / | / | Na |

- 7 -

- 8 -

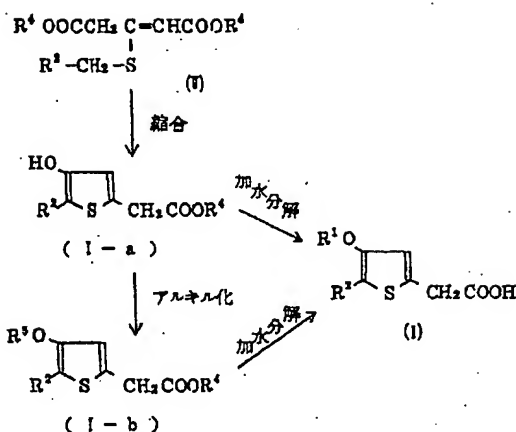
| | | | |
|----|-----------------|---|---|
| 19 | CH ₃ |  | H |
| 20 | / |  | / |
| 21 | / | / | CH ₃ |
| 22 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 23 | / | / | Na |
| 24 | / | / | 1/2 Al |
| 25 | / | / | (CH ₃ CH ₃) ₂ NH ⁺ |
| 26 | / |  | H |
| 27 | / | / | CH ₃ |
| 28 | / |  | H |
| 29 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 30 | / |  | H |
| 31 | / |  | H |
| 32 | / | / | CH ₃ |
| 33 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 34 | / |  | H |
| 35 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 36 | / | / | Na |
| 37 | / |  | H |
| 38 | / | / | CH ₃ |

| | | | |
|----|---|---|---------------------------------|
| 39 | CH ₃ |  | CH ₃ CH ₃ |
| 40 | / |  | H |
| 41 | / | / | CH ₃ |
| 42 | CH ₃ CH ₃ | H | H |
| 43 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 44 | / |  | H |
| 45 | / | / | CH ₃ |
| 46 | (CH ₃) ₂ CH | H | H |
| 47 | / | / | CH ₃ |
| 48 | / | / | CH ₃ CH ₃ |
| 49 | / |  | H |
| 50 | CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃ | H | CH ₃ CH ₃ |

本発明の4-ヒドロキシ-2-チオフェン酢酸誘導体は例えば次に示す方法により製造することが出来る。

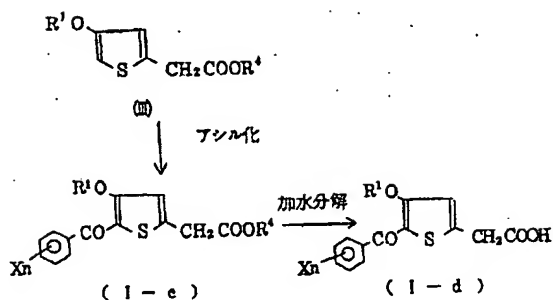
- 9 -

- 10 -



また R² が (置換) ベンゾイル基の場合は次の方法を採用することもできる。

(以下余白)



上記式において R¹, R² は前述と同じ意味を表わし、R⁴ 及び R⁵ は炭素数 1~4 のアルキル基を、X は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1~4 のアルキル基及びアルコキシ基を表わし、n は 1 または 2 の整数を表わす。

以下に前記の製造法について詳しく説明する。出発物質の (II) は、アセトンジカルボン酸エステルより公知の方法 (Chem. Ber. 100, (1), 93~100 (1967)) によりチオールとし、これをアルキル化する事により容易に得られる。

-11-

(1) 縮合反応

化合物 (II) から化合物 (I-a) への縮合反応は、R² が水素、アルキル基または (置換) フェニル基の場合は、例えば金属アミド等のような塩基の存在下、また R² が (置換) ベンゾイル基の場合はアルカリ金属アルコキシド等の塩基の存在下に行われる。

金属アミドとしては、アルカリ金属アミド、アルカリ金属の N,N-ジアルキルアミドが好ましく、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド；リチウムのジエチルアミド、ジイソプロピルアミド、ジシクロヘキシルアミドまたはシクロヘキシルイソプロピルアミド；ナトリウムのジエチルアミド、ジイソプロピルアミド、ジシクロヘキシルアミド、シクロヘキシルイソプロピルアミドまたはヘキサメチルジシラザン；カリウムのジエチルアミド、ジイソプロピルアミド、ジシクロヘキシルアミド、シクロヘキシルイソプロピルアミドまたはヘキサメチルジシラザン等が好ましい。

-13-

アルカリ金属アルコキシドとしては、原料として用いる化合物 (II) の R⁴ と同じアルキル鎖を持つアルコールの、リチウム、ナトリウムもしくはカリウムアルコキシドが好ましい。また塩基の使用量は化合物 (II) に対してモル比で 0.9~1.0、好ましくは 1.0~3.0 である。

この縮合反応は無溶媒でも溶媒中でも進行するが、溶媒を用いる方が好ましく、金属アミドを用いる縮合反応では溶媒としては、反応に直接関与しない溶媒であれば何を用いてもよいが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素が用いられる。

またアルカリ金属アルコキシドを用いる縮合反応では化合物 (II) の R⁴ と同じアルキル鎖を持つアルコールが好ましい。

反応温度は -20° ~ 150°C、特に 0°C から 80°C が好ましく、反応時間は特に限定されないが、0.5~1.0 時間が好適である。

-14-

(2) アルキル化反応

化合物(1-a)から化合物(1-b)へのアルキル化反応は、塩基の存在下に、例えば硫酸ジアルキルエステルのようなアルキル化剤を用いて行われる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物が好ましく、使用量は化合物(1-a)に対して、モル比で、0.9~1.0、特に1.0~3.0が好ましい。

硫酸ジアルキルエステルとしては、R²に相当する炭素数1~4のアルキル基を有するものであり、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジプロピル、硫酸ジイソプロピル、硫酸ジブチル、硫酸ジイソブチル、が好ましく、使用量は化合物(1-a)に対して、モル比で、0.5~1.0、特に1.0~2.0が好ましい。

溶媒は、用いても用いなくてもよいが水、メタノール、エタノールなどの炭素数1~4のアルコールを用いるのが好ましく、反応温度は、0~150℃、特に室温から溶媒の沸点(80℃)が

-15-

ある。

(4) 加水分解反応

上記のようにして得られた化合物(1-a)、(1-b)、及び(1-c)は、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法で精製した後、次の加水分解反応に付し、化合物(1)、及び、化合物(1-d)となす。

加水分解反応は、溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物の存在下に行われる。即ち、化合物(1-a)、(1-b)または(1-c)に対して、モル比で1.0~1.0、好ましくは1.0~2.0のアルカリ金属水酸化物の水溶液にメタノール、エタノール等の水と容易に混合するアルコールを加えたものを化合物(1-a)、(1-b)または(1-c)に添加することにより行われる。反応温度は特に限定されないが、0~200℃、好ましくは室温から100℃が有利であり、反応時間は0.5~1.0時間が好適である。

-17-

好ましい。反応時間は30分~5時間、好ましくは、1~2時間である。

(3) アシル化反応

化合物(1)から化合物(1-c)へのアシル化反応は、フリーデルクラフツ反応であり、ルイス酸の存在下に、アシル化剤を用いて行われる。

アシル化剤としては、目的とする置換基を有する安息香酸の酸塩化物、酸臭化物、または酸無水物が化合物(1)に対して、モル比で、0.9~5.0、好ましくは1.0~2.0の割合で使用される。

ルイス酸としては塩化アルミニウム、四塩化スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛などが、化合物(1)に対して、モル比で1.0~1.0、好ましくは1.0~5.0の割合で使用される。

溶媒は、用いても、用いなくてもよいが二硫化炭素、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ニトロベンゼンなどの非プロトン性溶媒が好ましく用いられる。

反応時間は約1~10時間であり、反応温度は-20~200℃、好ましくは0~100℃で

-16-

このようにして得られた化合物(1)、及び化合物(1-d)は再結晶又はカラムクロマトグラフィー等の通常分離手段により精製することができる。

本発明化合物について、カラゲニン浮腫抑制試験を行つたところ、例えば化合物番号20の化合物は、25 mg/kgのラットの経口投与により、42.8%の抑制効果が認められた。従つて、本発明の化合物は、抗炎症剤として、用いることができる。

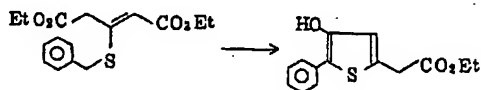
以下に本発明を実施例に基づいて更に詳細に説明する。

(以下余白)

-18-

実施例 1.

4-ヒドロキシ-5-フエニル-2-チオフェン酢酸エチル (化合物 6)



2-ベンジルチオ-1,3-プロペンジカルボン酸エチル 2.0 g (6.5 mmol) のテトラヒドロフラン (以下 THF と略す) 5 ml 溶液を、あらかじめ、THF 10 ml に、0℃ でジイソプロピルアミン 2.2 ml (15.6 mmol) と n-ブチルリチウム 8.52 ml (15.6 mmol) とを加えて調製したリチウムジイソプロピルアミド溶液中に滴下する。徐々に室温まで昇温してから 2.5 時間撹拌した後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出し、油層を濃縮する。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して目的化合物 651 mg (収率 38%) を得た。

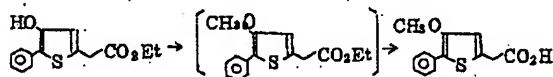
NMR: (CDCl₃) δ ppm. 1.28(t, 3H, J=7Hz),

-19-

MS: m/e. 234(M⁺), 190, 121.

実施例 3

4-メトキシ-5-フエニル-2-チオフェン酢酸 (化合物 20)



4-ヒドロキシ-5-フエニル-2-チオフェン酢酸エチル 200 mg (0.76 mmol) と、水酸化ナトリウム 80 mg (2.0 mmol) を水 2 ml 溶液中で撹拌し、ここに硫酸ジメチル 0.1 ml (1.0 mmol) を滴下する。2 時間加熱還流した後、冷却し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え室温で 1 時間撹拌する。得られた反応液を 10% 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、濃縮する。濃縮残渣をシクロヘキサン-トルエン (1:1) から再結晶して目的化合物 106 mg (収率 56%) を得た。

m.p. 126.5 ~ 127.5℃

-21-

付録 33-423/3 (O)

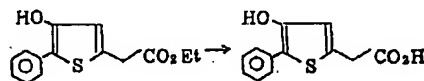
3.67(S, 2H), 4.16(q, 2H, J=7Hz),

5.65(broad, 1H), 6.55(S, 1H), 7.1 ~

7.7(m, 5H)

実施例 2

4-ヒドロキシ-5-フエニル-2-チオフェン酢酸 (化合物 4)



4-ヒドロキシ-5-フエニル-2-チオフェン酢酸エチル 160 mg (0.61 mmol) をエタノール 7 ml に溶かした後、室温で 30% 水酸化カリウム水溶液 1 ml を加え、1 時間撹拌する。得られた反応液を 10% 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、油層を濃縮する。濃縮残渣を薄層クロマトグラフィーで精製して目的化合物 141 mg (収率 99%) を得た。

m.p. 108.6 ~ 110.0℃

IR: (KBr) cm⁻¹. 3460, 1710, 1205.

-20-

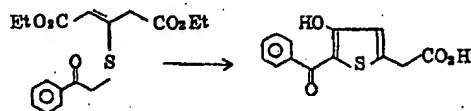
NMR: (アセトン-d₆) δ ppm. 3.81(S, 2H), 3.90

(S, 3H), 6.97(S, 1H), 7.1 ~ 7.9(m, 5H)

MS: m/e 248(M⁺), 203, 187

実施例 4

4-ヒドロキシ-5-ベンゾイル-2-チオフェン酢酸 (化合物 14)



金属ナトリウム 25.8 mg (1.10 mmol) とエタノール 20 ml より調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液中に、50℃ で 2-フエニルチオ-1,3-プロペンジカルボン酸エチル 3.35 g (10.0 mmol) のエタノール 5 ml 溶液を滴下し、4 時間撹拌する。この後、水 180 mg (10.0 mmol) を加え室温で 30 分間撹拌してから、10% 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。油層を濃縮し、濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー

-22-

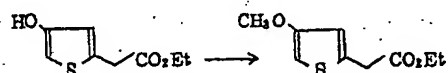
で精製し、さらにトルエン-シクロヘキサン(1:1)より再結晶して目的化合物410mg(収率16%)を得た。

m.p. 87.0 ~ 88.2 °C

NMR: (アセトン-d₆) δ ppm. 3.92(S, 2H), 6.80(S, 1H), 7.4 ~ 8.0(m, 5H)

実施例5

4-メトキシ-2-チオフェン酢酸エチル及びメチル(化合物底17, 18)



4-ヒドロキシ-2-チオフェン酢酸エチル 7.70g(41.4 mmol)と水酸化ナトリウム 1.99g(49.7 mmol)とをメタノール100 mlに溶かし、室温で硫酸ジメチル 5.74g(45.5 mmol)を滴下する。その後2.5時間40°Cで加熱撹拌し、後処理をしてカラムクロマトグラフィーで精製して目的化合物であるエチル

-23-

10 mlに溶かし、0°Cに冷却する。これに4-メトキシ-2-チオフェン酢酸エチル 5.00g(25 mmol)の二硫化炭素 5 ml溶液を滴下する。滴下終了後室温で1時間、更に加熱還流下1時間撹拌し、後処理してカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 512mg(収率67%)を得た。

NMR: (CDCl₃) δ ppm. 1.26(t, 3H, J=7Hz), 3.77(S, 6H), 4.20(q, 2H, J=7Hz), 6.84(S, 1H), 7.3 ~ 7.9(m, 5H)

(以下余白)

エステル 3.12g(収率38%)及びメチルエステル 0.90g(収率12%)を得た。

エチルエステル

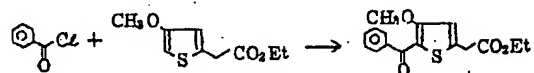
NMR: (CDCl₃) δ ppm. 1.26(t, 3H, J=7Hz), 3.72(S, 2H), 3.76(S, 3H), 4.19(q, 2H, J=7Hz), 6.13(d, 1H, J=1Hz), 6.66(m, 1H).

メチルエステル

NMR: (CDCl₃) δ ppm. 3.67(S, 6H), 3.70(S, 3H), 6.05(d, 1H, J=1Hz), 6.57(m, 1H)

実施例6

4-メトキシ-5-ベンゾイル-2-チオフェン酢酸エチル(化合物底33)



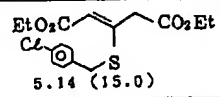
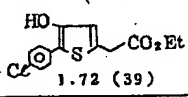
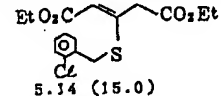
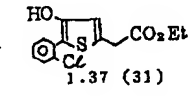
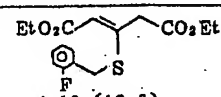
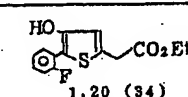
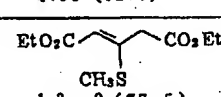
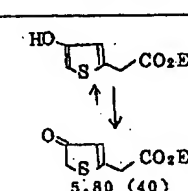
ベンゾイルクロリド 4.22g(30 mmol)と四塩化スズ 1.56g(6.0 mmol)を二硫化炭素

-24-

実施例 7 ~ 10

実施例 1 と同様にして、表 - 1 に示した化合物を合成した。

表 - 1

| 実施例 | 化合物 | 出発物質 η (mmol) | 生成物 η (収率%) | 物 性 |
|-----|-----|--|--|---|
| 7 | 8 |  5.14 (15.0) |  1.72 (39) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.27 (t, 3H, J=7Hz), 3.67 (s, 2H) 4.21 (q, 2H, J=7Hz), 6.63 (s, 1H), 7.0 ~ 7.7 (m, 4H) |
| 8 | 10 |  5.14 (15.0) |  1.37 (31) | m.p. 103.0 ~ 104.5 °C |
| 9 | 13 |  4.10 (12.6) |  1.20 (34) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.28 (t, 3H, J=7Hz), 3.70 (s, 2H), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.65 (s, 1H), 7.0 ~ 7.7 (m, 4H) |
| 10 | 2 |  18.0 (77.5) |  5.80 (40) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.28 (t, 3H, J=7Hz) 3.62 (s, 2H), 3.66 (s, 2H) 4.18 (q, 2H, J=7Hz), 6.13 (s, 1H) |

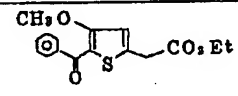
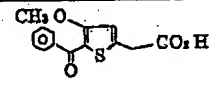
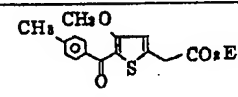
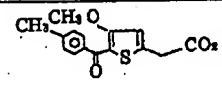
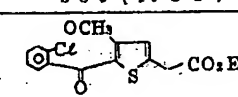
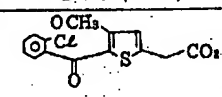
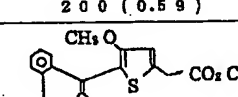
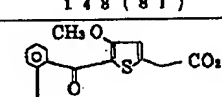
- 26 -

- 27 -

実施例 11 ~ 14

実施例 2 と同様にして、表 - 2 に示した化合物を合成した。

表 - 2

| 実施例 | 化合物 | 出発物質 η (mmol) | 生成物 η (収率%) | 物 性 |
|-----|-----|--|--|--|
| 11 | 31 |  2.12 (0.70) |  1.38 (72) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.70 (s, 5H), 6.79 (s, 1H) 7.2 ~ 7.8 (m, 5H) |
| 12 | 34 |  3.80 (1.38) |  2.37 (68) | m.p. 132.5 ~ 134.0 (分解) |
| 13 | 37 |  2.00 (0.59) |  1.48 (81) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.0 ~ 7.3 (m, 4H), 7.9 (broad 1H) |
| 14 | 40 |  3.20 (1.0) |  3.00 (98) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.68 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 6.7 ~ 7.4 (m, 5H) 9.56 (broad, 1H) |

- 28 -

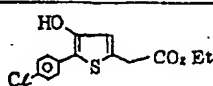
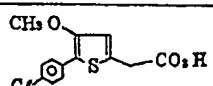
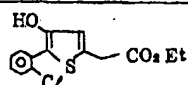
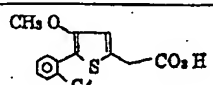
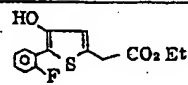
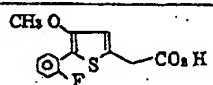
- 924 -

- 29 -

実施例15~17

実施例3と同様にして、表-3に示した化合物を合成した。

表-3

| 実施例 | 化合物 | 出発物質 φ (mmol) | 生成物 φ (収率%) | 物 性 |
|-----|-----|--|---|--|
| 15 | 26 |  1.50 (5.06) |  345 (26) | m.p. 105.0 ~ 106.3 °C (分解) |
| 16 | 28 |  1.25 (4.2) |  526 (48) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 8.50 (S, 3H), 3.53 (S, 2H), 6.57 (S, 1H), 6.9 ~ 7.4 (m, 4H), 8.90 (broad, 1H) |
| 17 | 30 |  1.10 (3.93) |  618 (59) | m.p. 92.0 ~ 93.5 °C |

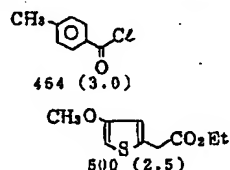
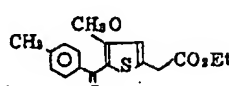
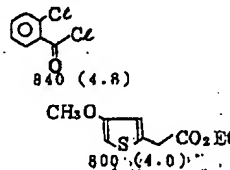
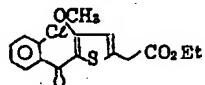
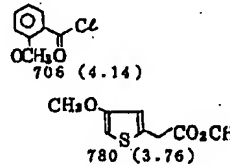
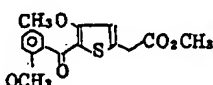
-30-

-31-

実施例18~20

実施例6と同様にして、表-4に示した化合物を合成した。

表-4

| 実施例 | 化合物 | 出発物質 φ (mmol) | 生成物 φ (収率%) | 物 性 |
|-----|-----|---|--|--|
| 18 | 35 |  464 (3.0) 500 (2.5) |  560 (70) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.26 (t, 3H, J=7Hz), 2.38 (S, 3H), 3.70 (S, 3H), 3.73 (S, 2H), 6.80 (S, 1H) 7.2 ~ 7.8 (m, 4H) |
| 19 | 39 |  840 (4.8) 800 (4.0) |  664 (49) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.25 (t, 3H, J=7Hz) 3.67 (S, 3H), 3.76 (S, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7Hz), 6.77 (S, 1H), 7.1 ~ 7.4 (m, 4H) |
| 20 | 41 |  706 (4.14) 780 (3.76) |  1.30 (96) | NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.73 (S, 5H), 3.76 (S, 6H) 6.7 ~ 7.4 (m, 5H) |

-32-

-33-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.